

Синтез стереоизомеров *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих антрахиноновый фрагмент

Носов Р.В.,* Янтемирова А.А., Антипин И.С., Коновалов А.И., Стойков И.И.

Химический институт им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета, 420008, ул. Кремлевская 18, Казань. Факс: 843 275 2253; тел: 843 231 5462; E-mail: romanosow@mail.ru

Синтезированы производные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в различных конфигурациях, содержащие антрахиноновые фрагменты. Методом УФ-спектроскопии изучена комплексообразующая способность синтезированных производных по отношению к некоторым солям тетрабутиламмония *n*-Bu₄NX (X = F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, CH₃CO₂⁻, H₂PO₄⁻, NO₃⁻). Методом изомольных серий установлено, что стехиометрия образующихся комплексов составляет 1:1.

Введение

Применение в качестве «строительного фундамента» каликс[4]аренов¹⁻⁴ позволило получить селективные рецепторы на катионы, анионы и нейтральные молекулы и синтезировать разнообразные комплексы типа «гость-хозяин». Соединения на основе каликсаренов нашли применение в медицине и в каталитических системах.

Развитие химии каликсаренов привело к замене метиленовых мостиков макроцикла на атомы серы – был синтезирован новый класс соединений – тиакаликс[*n*]арены⁵⁻⁷. Основным отличием тиакаликса от классического каликса[4]арена является относительная легкость получения на его основе трех конфигурационных изомеров: конуса, частично конуса и 1,3-альтерната. Все это, а также возможность варьирования числа и природы заместителей позволяет синтезировать соединения с необходимым для селективного распознавания различных субстратов расположением связывающих групп в пространстве.

На основе тиакаликсарена возможно получение как тетразамещенных производных с одинаковыми заместителями, так и смешанно замещенных производных тиакаликсарена. Последние, в отличие от тетразамещенных производных, могут включать в себя различные по природе функциональные группы, что приводит к возникновению у макроцикла дополнительных свойств.

Для связывания отрицательно заряженных субстратов используют различные амидные, мочевиные фрагменты. Введение в макроцикл тиакаликсарена амидоантрахинонового фрагмента позволит использовать для оценки комплексообразующей способности не только методы УФ спектроскопии, но и флуоресценции. Использование же 1,3-дизамещенных производных тиакаликсарена в качестве прекурсоров позволит получить тиакаликсарены в различных конфигурациях и с различной природой входящих в макроцикл заместителей.

Результаты и обсуждение

Первоначально по литературным методикам были синтезированы 1,3-дизамещенные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арены **1**⁸, **5**⁹ – прекурсоры для дальнейшей функционализации нижнего обода тиакаликс[4]арена. Затем было изучено взаимодействие тиакаликсарена **1** с *N*-(1-аминоантрахинон)-бромацетамидом в присутствии различных карбонатов щелочных металлов при температуре кипения ацетона.

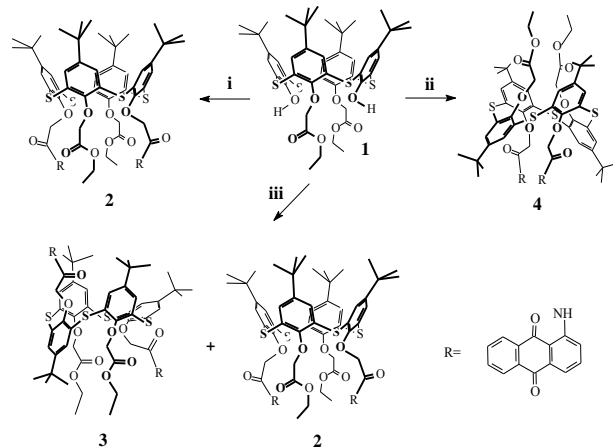


Схема 1. Реагенты и условия: i, BrCH₂COR/Na₂CO₃, ацетон, кипячение; ii, BrCH₂COR/K₂CO₃, ацетон, кипячение; iii, BrCH₂COR/Cs₂CO₃, ацетон, кипячение

Табл. 1. Выходы выделенных продуктов алкилирования соединения **1** *N*-(1-аминоантрахинон)-бромацетамидом в ацетоне

Основание	1:RBr:	Время,	Выход	2	3	4
	M ₂ CO ₃	ч.	(%)			
Na ₂ CO ₃	1:4:4	60	57	57	-	-
K ₂ CO ₃	1:4:4	60	63	28	35	-
Cs ₂ CO ₃	1:4:4	60	56	-	-	56

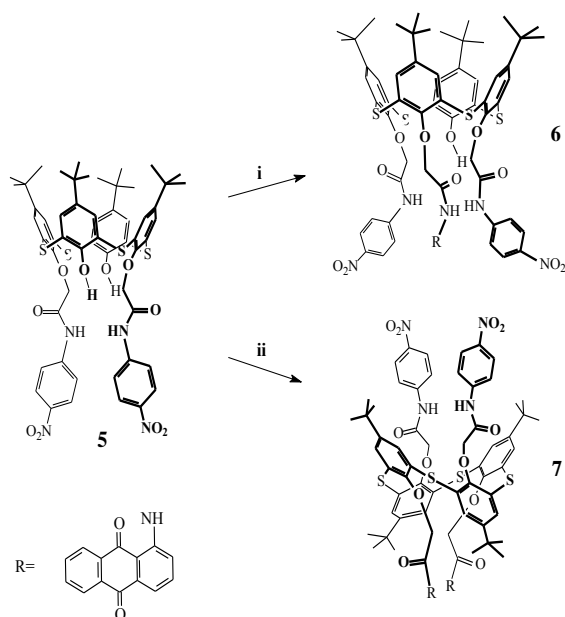


Схема 2. Реагенты и условия: i, $\text{BrCH}_2\text{COR}/\text{Na}_2\text{CO}_3$, ацетон, кипячение; ii, $\text{BrCH}_2\text{COR}/\text{K}_2\text{CO}_3$, ацетон, кипячение

Были выделены три стереоизомера тетразамещенного продукта в конфигурации конус **2**, частичный конус **3**, и 1,3-альтернат **4**. Следует отметить, что в реакции алкилирования диэфира **1** N-(1-аминоантрахинон)-бромацетамидом наблюдается «темплатный» эффект катиона металла. Так, при использовании карбоната натрия образуется тетразамещенный продукт **2** в конфигурации конус, при использовании карбоната калия – смесь тетразамещенных стереоизомеров **2** и **3** в конфигурациях конус и частичный конус соответственно, а при использовании карбоната цезия – стереоизомер 1,3-альтернат **4**.

В целях получения тиакаликсарена с различной природой амидных групп была изучена реакция 1,3-дизамещенного тиакаликс[4]арена **5** с N-(1-аминоантрахинон)-бромацетамидом в ацетоне с карбонатами щелочных металлов (Na, K). В случае использования карбоната натрия был выделен тризамещенный продукт **6** с выходом 24 %, в случае карбоната калия – тетразамещенный продукт **7** с выходом 14 % в конфигурации 1,3-альтернат.

Структура и состав новых производных тиакаликс[4]арена **2-7** были охарактеризованы методами ЯМР ^1H , ^{13}C , 2M NOESY, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и элементным анализом. Конфигурации синтезированных макроциклов были установлены с помощью 2M NOESY ЯМР-спектроскопии.

Рецепторные свойства синтезированных тиакаликсаренов **2-7** по отношению к анионам различного типа: сферическим (F^- , Cl^- , Br^- , I^-), Y-образному (CH_3COO^-), тригональному (NO_3^-) и тетраэдрическому (H_2PO_4^-) были изучены методом УФ-спектроскопии. Наиболее существенные изменения в электронных спектрах тиакаликс[4]аренов, а именно батохромный сдвиг полосы в области 300–380 нм, наблюдаются только

при взаимодействии тризамещенного тиакаликс[4]арена **6** с ацетатом, дигидрофосфатом и фторидом тетрабутиламмония.

В случае макроциклов **6** и **7** при переходе от тризамещенного (**6**) продукта к тетразамещенному (**7**) увеличивается число протонодонорных групп. В связи с этим при введении второго амидоантрахинонового фрагмента в нижний обод тиакаликс[4]арена предполагалось увеличение константы связывания выбранных анионов. Оказалось, что тиакаликс[4]арен **7** не связывает изученные анионы, в электронных спектрах не наблюдается изменений при добавлении солей тетрабутиламмония. Следует отметить, что все тетразамещенные продукты **2**, **3**, **4**, **7** оказались неэффективными рецепторами на анионы по сравнению с тризамещенным тиакаликс[4]ареном **6**. Очевидно, это связано с загруженностью центров связывания и стабилизацией внутримолекулярной водородной связи, что затруднило связывание исследуемых анионов.

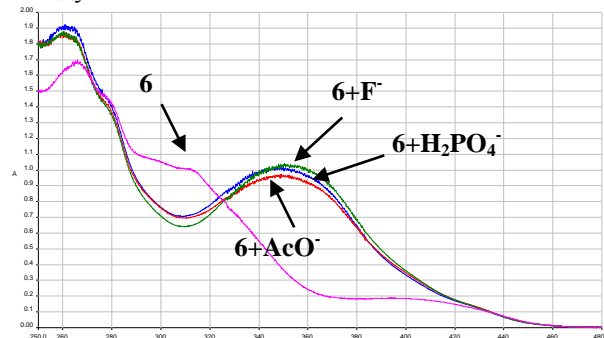


Рис. 1. Абсорбционные спектры соединения **6** и его комплексов с солями тетрабутиламмония (CHCl_3 , $\text{C}_{\text{TBAH}}/\text{C}_6=200$, ($\text{X}=\text{F}^-$, AcO^- , H_2PO_4^-))

Для количественной оценки комплексобразующей способности соединения **6** по отношению к некоторым анионам (F^- , CH_3COO^- , H_2PO_4^-) были определены величины констант устойчивости (Таблица 2) и стехиометрия образующихся комплексов. Методом изомольных серий было установлено, что тиакаликсарен **6** образует комплексы с изученными солями тетрабутиламмония в CHCl_3 со стехиометрией 1:1. Методом разбавления была определена константа устойчивости для исследуемых комплексов в хлороформе. Расчет соответствующих величин констант устойчивости комплексов (Таблица 2) проводили методом Бенеши-Хильдебранда¹⁰.

Табл. 2. Величины логарифмов констант устойчивости комплексов тиакаликс[4]арена **6** с солями тетрабутиламмония

Соединение	«Хозяин : Гость»	$\lg K_{\text{ass}}$		
		F^-	CH_3COO^-	H_2PO_4^-
6	1:1	4.77 ± 0.19	3.30 ± 0.32	3.37 ± 0.09

Таким образом, были синтезированы различные конфигурационные изомеры п-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие в своем составе

антрахиноновые фрагменты. Комплексообразующая способность синтезированных производных по отношению к ряду солей тетрабутиламмония n - Bu_4NX ($\text{X} = \text{F}^-, \text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{I}^-, \text{CH}_3\text{CO}_2^-, \text{H}_2\text{PO}_4^-, \text{NO}_3^-$) была изучена методом УФ-спектроскопии. Величины констант ассоциации образующихся комплексов со стехиометрией 1:1 были определены с помощью электронной спектроскопии.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Varian-XL-300 (300 МГц), в качестве растворителя использовали дейтерохлороформ- d_1 . Спектры ЯМР ^{13}C и двумерные спектры 2D NOESY получали на импульсном спектрометре Bruker Avance II (125 и 500 МГц, соответственно) в дейтерохлороформе. ИК-спектры регистрировали на Фурье-спектрометре Bruker Tensor 27: разрешение 1 cm^{-1} , накопление 64 скана, время регистрации 16 сек; в пленке вазелинового масла, в интервале волновых чисел 400-4000 cm^{-1} . Элементный анализ образцов выполняли на приборе Perkin Elmer 2400 Series II. Спектры абсорбции регистрировали на абсорбционном спектрометре Perkin Elmer Lambda 35. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометрах Varian MAT 312 и MALDI-TOF Dynamo Finnigan (в матрице 1,8,9-тригидроксиантрацена или 4-нитроанилина). Температуру плавления веществ определяли на нагревательном столике «Воетийс».

Дополнительный контроль чистоты веществ и контроль протекания реакции проводили методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silica G, 200 μm , UV 254.

5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,27-дигидрокси-26,28-ди-[(этоксикарбонил)метокси]-тиакаликс[4]арен (1) синтезирован как описано ранее⁸.

5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,27-дигидрокси-26,28-бис-[N-(4'-нитрофенил)-амидометокси]-тиакаликс[4]арен (5) синтезирован по описанной ранее методике.⁹

Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы (№ п1107 от 26 августа 2009 г.), Российского фонда фундаментальных исследований (09-03-00426-а) и программы грантов Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых - докторов наук (МД-2747.2010.3).

Библиографический список

- 1 Asfari Z., Bohmer V., Harrowfield J., Vicens J. Eds. // Calixarenes **2001**. Dordrecht: Kluwer Academic, 2001. 683 p.
- 2 P. Zlatuskova, Stibor I., Tkadlecova M., P. Lhotak // Tetrahedron **2004**. N.60. P. 11383.
- 3 Csokai V., Grun A., Parlag G., Bittera I. // Tetrahedron Letters. **2002**. N.43 P.7627
- 4 Morohashi N., Narumi F., Iki N., Hattori T., Miyano S. // Chemical. Reviews. **2006**. V.106 P. 5291.
- 5 Iki N., Kabuto C., Fukushima T., Kumagai H., Takeya H., Miyanari S., Miyashi T., Miyano S. // Tetrahedron **2000**. V. 56. P. 1437.
- 6 Hosseini M. W., Asfari Z., Vicens J. Eds. // Calixarenes **2001**. Dordrecht: Kluwer Academic, 2001. P. 110.
- 7 Lhoták P. // European Journal of Organic Chemistry. **2004**. P. 1675.
- 8 Iki N., Morohashi N., Narumi F., Fujimoto T., Suzuki T., Miyano S. // Tetrahedron Letters **1999**. V. 40. P. 7337.
- 9 Stoikov I. I., Ibragimova D. Sh., Shestakova N. V., Krivolapov D. B., Litvinov I. A., Antipin I. S., Kononov A. I., Zharov I. // Supramolecular Chemistry **2009**. V. 21. P. 564.
- 10 Hirose K. // Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry **2001**, V. 39. P. 193.